МИНЗДРАВ РОССИИ
№ ЛП-001228/02-301220
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Карбоплатин-Тева

наименование лекарственного препарата

лиофилизат для приготовления раствора

для инфузий, 50 мг, 150 мг, 450 мг

лекарственная форма, дозировка

Фармахеми Б.В., Нидерланды

наименование производителя, страна

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» 301220 _____ 20 ___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства ***Фармакодинамика*** Карбоплатин представляет собой комплексное соединение, содержащее тяжелый металл платину. Предполагают, что основной механизм дейст вия данного препарата обусловлен связыванием с ДНК и подавляют ее синтез. Этот эффект проявляется вне зависимости от фазы клеточного цикла. Гидратация карбоплатина, в результате которой образуется активная форма препарата	**Фармакологические свойства** ***Фармакодинамика*** Карбоплатин относится к противо-опухолевым средствам, обладающим алкилирующими свойствами. Он представляет собой комплексное химическое соединение, включающее тяжелый металл платину. Полагают, что основной механизм действия препарата основан на образовании ковалентных связей с ДНК клеток, преимущественно с атомом азота в седьмом положении гуанина и аденина. Одна молекула

происходит медленнее, чем гидратация цисплатина.	карбоплатина соединяется с двумя нуклеотидами, образуя сшивку, обычно в пределах одной цепи ДНК (90%), реже – между цепями (5%). В результате указанного взаимодействия изменяется структура ДНК и подавляется ее синтез. Данный эффект проявляется вне зависимости от фазы клеточного цикла. Гидратация карбоплатина, в результате которой образуется активная форма препарата, происходит медленнее, чем гидратация цисплатина.
Побочное действие *Со стороны органов кроветворения:* основным токсическим фактором, ограничивающим дозу карбоплатина, является подавление функции костномозгового кроветворения. Миелосупрессия дозозависима. Максимально низкое содержание тромбоцитов и лейкоцитов/гранулоцитов, как тромбоцитопения встречается чаще. Адекватное восстановление до значения, позволяющего прием следующей дозы карбоплатина, как правило, занимает не менее 4-х недель. У достаточно большого числа пациентов могут также проявляться симптомы анемии (содержание гемоглобина менее 110 г/л), интенсивность которойзависит от суммарной дозы препарата. Может возникнуть необходимость в проведении трансфузионной терапии, особенно у пациентов, проходящих длительное лечение (например, более 6 циклов приема	**Побочное действие** Использовалась классификация частоты возникновения нежелательных реакций (НР) Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто (≥ 10 %); часто (≥ 1 % и < 10 %); нечасто (≥0,1 % и <1 %); редко (≥0,01 % и <0,1%); очень редко (<0,01 %); неизвестная частота (по имеющимся данным определить частоту встречаемости НР не представляется возможным). В пределах каждой группы по частоте встречаемости НР, последние даны в порядке уменьшения их серьезности. *Новообразования, доброкачественные и злокачественные (включая кисты и полипы):* частота неизвестна - связанное с лечением вторичное злокачественное новообразование. *Инфекции:* часто – инфекционные заболевания; частота неизвестна – пневмония. *Со стороны органов кроветворения:* очень

препарата). Существует также вероятность развития таких осложнений как лихорадка, инфекционные заболевания, сепсис/септический шок и кровотечение. *Со стороны системы пищеварения:* тошнота, рвота (можно предотвратить предварительным назначением противорвотных средств, непрерывной внутривенной инфузией карбоплатина в течение 24 часов или дробным введением дозы в течение 5 дней подряд), стоматит, диарея или запор, абдоминальные боли, снижение аппетита, нарушение функции печени (повышение активности аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и концентрация билирубина в сыворотке крови). *Со стороны нервной системы:* астения, периферическая полинейропатия (парестезии, снижение глубоких сухожильных рефлексов), снижение остроты зрения вплоть до полной потери зрения вплоть до полной потери зрения или потери способности различать цвета (улучшение или полное восстановление зрения, как правило, происходит в течение нескольких недель после прекращения приема препарата; у пациентов с нарушением функции почек, проходивших лечение высокими дозами карбоплатина, наблюдалась корковая слепота), снижение слуха, шум в ушах. Длительная терапия препаратом может привести к кумулятивной нейротоксичности.	часто – тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, анемия; часто – кровотечения*; частота неизвестна – недостаточность костного мозга, фебрильная нейтропения, гемолитико-уремический синдром. Основным токсическим фактором, ограничивающим дозу карбоплатина, является подавление функции костномозгового кроветворения. Миелосупрессия носит дозозависимый характер. Максимально низкое содержание тромбоцитов и лейкоцитов/гранулоцитов, как правило, достигается через две-три недели после начала приема препарата, при этом тромбоцитопения встречается чаще. Адекватное восстановление кроветворения до значений, позволяющих введение следующей дозы карбоплатина, как правило, занимает не менее 4-х недель. У достаточно большого числа пациентов могут также проявляться симптомы анемии (содержание гемоглобина менее 110 г/л), интенсивность которой зависит от суммарной дозы препарата. Может возникнуть необходимость в проведении трансфузионной терапии, особенно у пациентов, проходящих длительное лечение (например, более 6 циклов приема препарата). Существует также вероятность развития таких осложнений как лихорадка, инфекционные заболевания, сепсис/септический шок и кровотечение. *Со стороны иммунной системы:* часто - гиперчувствительность, реакция

Со стороны мочеполовой системы: повышение концентраций креатинина и мочевины в сыворотке крови (острые поражения почек наблюдались редко, риск появления нефротоксичности на фоне приема карбоплатина повышается при увеличении дозы карбоплатина, а также у пациентов, которые ранее проходили лечение цисплатином), азооспермия, аменорея. *Со стороны водно-электролитного баланса:* гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия и гипомагниемия. *Аллергические реакции:* эритематозная сыпь, лихорадка, зуд, крапивница, бронхоспазм, снижение артериального давления, анафилактоидные реакции, аллергические реакции в месте введения препарата, эксфолиативный дерматит. *Прочие:* изменения вкуса, алопеция, гриппоподобные симптомы (повышение температуры, лихорадка), гемолитико-уремический синдром, миалгия/артралгия, сердечная недостаточность, цереброваскулярные нарушения.	анафилактоидного типа. *Со стороны системы пищеварения:* очень часто - тошнота, рвота (можно предотвратить предварительным назначением противорвотных средств, непрерывной внутривенной инфузией карбоплатина в течение 24 часов или дробным введением дозы в течение 5 дней подряд), абдоминальные боли, часто - диарея или запор, воспаление слизистой оболочки разных отделов ЖКТ; частота неизвестна - стоматит, панкреатит**; обезвоживание, анорексия, гипонатриемия, снижение аппетита, нарушение функции печени (повышение активности аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в сыворотке крови). Наблюдалось изменение функции печени у пациентов с нормальными исходными значениями, включая повышение общего билирубина у 5%, аспартатаминотрасферазы у 15% и щелочной фосфатазы у 24% пациентов. Эти модификации были обычно умеренными и обратимыми примерно у половины пациентов. У ограниченной группы пациентов, получавших очень высокие дозы инъекций карбоплатина и аутологичной трансплантации костного мозга, наблюдалось серьезное повышение функциональных проб печени. Случаи острого, «молниеносного» некроза печени произошли после

	высокодозированного введения карбоплатина. Рвота наблюдается у 65% пациентов, у трети из которых она тяжелая. Тошнота возникает еще у 15%. Ранее леченные пациенты (в частности, пациенты, ранее лечившиеся цисплатином), по-видимому, более подвержены рвоте. Эти эффекты обычно исчезают в течение 24 часов после лечения и, как правило, предотвращаются применением противорвотных препаратов. Рвота более вероятна в случаях, когда инъекция карбоплатина проводится в сочетании с другими способными вызывать рвоту веществами. Другими желудочно-кишечными нарушениями были диарея у 8% пациентов и запор, возникавший у 6% пациентов. *Со стороны нервной системы:* часто - парестезия, снижение остеотендиновых рефлексов, дисгевзия, астения, периферическая полинейропатия (парестезии, снижение глубоких сухожильных рефлексов); частота неизвестна - инсульт*, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии**. Длительная терапия препаратом может привести к кумулятивной нейротоксичности. Периферическая нейропатия (в основном парестезии и снижение сухожильных рефлексов) наблюдалась у 4% пациентов, которым вводили инъекцию карбоплатина. Пациенты старше 65 лет и пациенты, ранее получавшие цисплатин, а также пациенты,

	получавшие длительное лечение инъекцией карбоплатина, по-видимому, подвержены повышенному риску периферических нейропатий. Клинически значимые сенсорные нарушения (т. е. нарушения зрения и изменения вкуса) имели место у 1% пациентов. Общая частота неврологических побочных эффектов увеличивается у пациентов, получающих инъекцию карбоплатина в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Это также может быть связано с более длительным проведением комбинированной химиотерапии. *Со стороны органа зрения:* часто - снижение остроты зрения вплоть до полной потери зрения или потери способности различать цвета (улучшение или полное восстановление зрения, как правило, происходит в течение нескольких недель после прекращения приема препарата; у пациентов с нарушением функции почек, проходивших лечение высокими дозами карбоплатина, наблюдалась корковая слепота). *Со стороны органа слуха:* часто – ототоксичность; частота неизвестна - снижение слуха, шум в ушах. Слуховые дефекты вне речевого диапазона с нарушениями в высокочастотном диапазоне (4000-8000 Гц) были обнаружены с частотой 15% при серийных аудиометрических исследованиях.

	Сообщалось об весьма редких случаях гипоакузии. У пациентов с поврежденным слуховым аппаратом вследствие применения цисплатина дальнейшее обострение функции слуха иногда происходит во время лечения карбоплатином. *Со стороны сердца:* часто - сердечно-сосудистые заболевания*; частота неизвестна - сердечная недостаточность. *Со стороны сосудов:* частота неизвестна – эмболия*, гипертензия, гипотензия. *Со стороны дыхательной системы:* часто - нарушения дыхания, интерстициальные заболевания легких, бронхоспазм. *Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто – алопеция, кожные заболевания; частота неизвестна - крапивница, сыпь, эритема, зуд. *Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* часто – нарушение опорно-двигательного аппарата. *Со стороны мочеполовой системы:* часто – мочеполовые расстройства; частота неизвестна - повышение концентраций креатинина и мочевины в сыворотке крови (острые поражения почек наблюдались редко, риск появления нефротоксичности на фоне приема карбоплатина повышается при увеличении дозы карбоплатина, а также у пациентов, которые ранее проходили лечение цисплатином), азооспермия, аменорея. При введении в терапевтических дозах развитие нарушений функции почек было

	редким, несмотря на то, что инъекция карбоплатина вводилась без гидратации большим объемом жидкости и/или форсированного диуреза. Повышение уровня креатинина в сыворотке крови наблюдается у 6% пациентов, повышение уровня азота мочевины в крови у 14% и мочевой кислоты у 5% пациентов. Обычно они умеренные и обратимые примерно у половины пациентов. КК оказался наиболее чувствительным показателем состояния почечной функции у пациентов, получающих инъекцию карбоплатина. У 27% пациентов, у которых базовое значение составляет 60 мл/мин или выше, наблюдается снижение КК при проведении инъекционной терапии карбоплатином. *Со стороны водно-электролитного баланса:* частота неизвестна - гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия и гипомагниемия. Снижение содержания натрия, калия, кальция и магния в сыворотке крови наблюдается у 29, 20, 22 и 29% пациентов соответственно. В частности, при применении препарата сообщалось о случаях ранней гипонатриемии. Потери электролитов незначительны и в основном проходят без каких-либо клинических симптомов. *Аллергические реакции:* эритематозная сыпь, лихорадка, бронхоспазм, снижение артериального давления, анафилактоидные реакции, аллергические реакции в месте

	введения препарата, эксфолиативный дерматит. Реакции анафилактического типа, которые, могут возникать в течение нескольких минут после введения препарата (иногда со смертельным исходом): отек лица, одышка, тахикардия, снижение артериального давления, крапивница, анафилактический шок, бронхоспазм. *Прочие:* изменения вкуса, гриппоподобные симптомы (повышение температуры, лихорадка), миалгия/артралгия, * Смертельно в <1%, смертельные явления со стороны сердечно-сосудистой системы у <1% включали совокупно сердечную недостаточность, эмболию и острое нарушение мозгового кровообращения. ** Основано на опыте пост-маркетингового применения лекарственного препарата.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Применение карбоплатина в комбинации с другими миелосупрессивными препаратами или лучевой терапией может повысить риск возникновения гематологической токсичности. Применение карбоплатина в комбинации с антибиотиками из группы аминогликозидов, а также с другими нефротоксичными препаратами увеличивает риск возникновения нефротоксических и/или ототоксических эффектов.	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Применение карбоплатина в комбинации с другими миелосупрессивными препаратами или лучевой терапией может повысить риск возникновения гематологической токсичности. Применение карбоплатина в комбинации с антибиотиками из группы аминогликозидов, а также с другими нефротоксичными препаратами увеличивает риск возникновения нефротоксических и/или ототоксических эффектов. Применение карбоплатина одновременно с циклоспорином (и путем экстраполяции

	сведений при химиотерапии такролимусом и сиролимусом) увеличивает риск чрезмерной иммуносупрессии с риском лимфопролиферации. В связи с повышением риска тромбообразования при опухолевых заболеваниях часто используется антикоагулянтное лечение. Следует контролировать совместное применение карбоплатина с петлевыми диуретиками из-за риска кумулятивной нефротоксичности и ототоксичности. Высокая внутрииндивидуальная вариабельность свертываемости крови во время заболеваний и, в итоге, взаимодействия между антикоагулирующими препаратами для перорального применения и противоопухолевой химиотерапией требует, в случае принятия решения о лечении пациента антикоагулирующими препаратами для перорального применения, увеличения частоты проведения контроля международного нормализованного отношения (INR; МНО).
Особые указания Лечение препаратом Карбоплатин-Тева следует осуществлять под контролем врача, имеющего опыт применения цитотоксических препаратов. Не следует применять для приготовления и введения препарата иглы, шприцы, катетеры и инфузионные системы, содержащие алюминий, который может реагировать с карбоплатином, приводя к	**Особые указания** Лечение препаратом Карбоплатин-Тева следует осуществлять под контролем врача, имеющего опыт применения цитотоксических препаратов. Не следует применять для приготовления и введения препарата иглы, шприцы, катетеры и инфузионные системы, содержащие алюминий, который может реагировать с карбоплатином, приводя к

образованию осадка или потере активности препарата. Регулярно (раз в неделю) следует проводить контроль содержания форменных элементов в периферической крови и показателей функции почек (наиболее чувствительным показателем является клиренс креатинина) и печени. Рекомендуется регулярное наблюдение у невролога, особенно пациентам, ранее проходившим терапию цисплатином, а также пациентам старше 65 лет. Так как препарат Карбоплатин-Тева может вызывать кумулятивные ототоксические эффекты, пациентам рекомендуется проводить аудиографические исследования до начала и в течение лечения. В случае клинически значимого нарушения функции слуха может потребоваться соответствующее изменение дозы препарата или прекращение лечения. Женщинам и мужчинам во время лечения препаратом Карбоплатин-Тева следует использовать надежные методы контрацепции. При применении препарата Карбоплатин-Тева должны соблюдаться все инструкции, принятые для применения цитотоксических препаратов. В случае попадания препарата в глаза их необходимо немедленно промыть большим количеством воды или 0,9% раствором натрия хлорида. В случае попадания препарата на кожу необходимо немедленно промыть место соприкосновения с	образованию осадка или потере активности препарата. Регулярно (раз в неделю) следует проводить контроль содержания форменных элементов в периферической крови и показателей функции почек (наиболее чувствительным показателем является клиренс креатинина) и печени. Рекомендуется регулярное наблюдение у невролога, особенно пациентам, ранее проходившим терапию цисплатином, а также пациентам старше 65 лет. Так как препарат Карбоплатин-Тева может вызывать кумулятивные ототоксические эффекты, пациентам рекомендуется проводить аудиографические исследования до начала и в течение лечения. В случае клинически значимого нарушения функции слуха может потребоваться соответствующее изменение дозы препарата или прекращение лечения. Женщинам и мужчинам во время лечения препаратом Карбоплатин-Тева следует использовать надежные методы контрацепции. При применении препарата Карбоплатин-Тева должны соблюдаться все инструкции, принятые для применения цитотоксических препаратов. В случае попадания препарата в глаза их необходимо немедленно промыть большим количеством воды или 0,9% раствором натрия хлорида. В случае попадания препарата на кожу необходимо немедленно промыть место соприкосновения с

препаратом большим количеством воды. В случае вдыхания препарата или попадания его в рот необходимо немедленно обратиться к врачу. Во время лечения не рекомендуют проводить вакцинацию пациентов.	препаратом большим количеством воды. В случае вдыхания препарата или попадания его в рот необходимо немедленно обратиться к врачу. Во время лечения не рекомендуют проводить вакцинацию пациентов. *Неврологическая токсичность* Хотя периферическая неврологическая токсичность обычно является распространенной и легкой, ограничивается парестезией и снижением остеотендиновых рефлексов, ее частота увеличивается у пациентов старше 65 лет и/или у пациентов, ранее получавших цисплатин. Мониторинг и неврологические обследования должны проводиться через равные промежутки времени. После применения карбоплатина в дозах, превышающих рекомендованные для пациентов с почечной недостаточностью, были отмечены нарушения зрения, включая потерю зрения. Зрение полностью или в значительной степени восстанавливается в течение нескольких недель после прекращения приема этих высоких доз. *Пожилой возраст* В исследованиях, включающих комбинированную терапию карбоплатином и циклофосфамидом, у пациентов пожилого возраста, получавших карбоплатин, чаще развивалась тяжелая тромбоцитопения, чем у более молодых пациентов. Поскольку почечная функция

	часто снижается у пожилых людей, почечная функция должна учитываться при определении дозировки (см. раздел «Способ применения и дозы»). *Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ)* Сообщалось о СЗОЛ у пациентов, получавших карбоплатин в комбинированной химиотерапии. СЗОЛ является редким, и обратимым после прекращения лечения, быстро развивающимся неврологическим состоянием, которое может включать судороги, гипертонию, головную боль, спутанность сознания, слепоту и другие нарушения зрения, а также неврологические расстройства (см. раздел «Побочное действие»). Диагностика СЗОЛ основана на подтверждении с использованием методов визуализации мозга, предпочтительно МРТ.
Производство, упаковка и выпуск Фармахеми Б.В., Свенсвег 5, 2031 ГА Харлем, Нидерланды. **Организация, принимающая претензии потребителей** ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35, тел. +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35/36	**Производитель** Фармахеми Б.В., Свенсвег 5, 2031 ГА Харлем, Нидерланды. **Организация, принимающая претензии потребителей** ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35, тел. +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35 Адрес в интернете: www.teva.ru

Представитель фирмы Д.С. Серегина